# ارزیابی اثر آنتی کاتالپتیک لوودوپا ـ کاربی دوپا به همراه سرترالین در موش‌های صحرائی پارکینسونی

سیامک ریحانی راد[۱*]، جواد محمودی[۲]، مجید خانمحمدی[۱]، شلاله گنجی[۳]، پیام سیفی[٤]

## چکیده

تجویز طولانی مدت لوودوپا در بیماران پارکینسونی موجب بروز نوسانات حرکتی به صورت پدیده خاموشی اثر و دیسکینزیا می شود.بنابراین دستیابی به رهیافتی که بتواند به طور موثرتری برای درمان این بیماری به کار رود، حائز اهمیت می باشد.

**هدف:** در این مطالعه تاثیر سرترالین بر روی کارآئی درمانی لوودوپا با استفاده از آزمون میله در موش های پارکینسونی شده مورد ارزیابی قرار گرفت. **روش کار:** برای ایجادمدل تجربی بیماری پارکینسون،از تزریق یک طرفی ٦-هیدروکسی دوپامین (8 µg/rat) به داخل ناحیه جسم سیاه استفاده شد. حیواناتی که کاتالپسی واضحی را در آزمون میله نشان دادند، هر روز ۲ نوبت لوودوپا (۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را به مدت ۲۰ روز دریافت کردند. **نتایج:** نتایج نشان داد که لوودوپا تنها قادر است در روزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ بعد از تجویز، کاتالپسی را برطرف کند (P<0.001) و در روز ۲۰ اثر آنتی کاتالپتیک لوودوپا از میان رفت. در روز ۲۱ تجویز دوزهای مختلف (۲، ۱ و ۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) سرترالین به همراه رژیم لوودوپا، نشان داد که این دارو تنها با دوز ۲ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن قادر است تا اثر آنتی کاتالپتیک لوودوپا را بهبود بخشد (P<0.001). در همین روز تجویز NAN-190 به همراه دوز موثر سرترالین و رژیم لوودوپا موجب برگشت حالت کاتالپسی در موشهای پارکینسونی شد (P<0.001). بنابراین به نظر می رسد که سرترالین از طریق افزایش سروتونین موجب تحریک گیرنده‌های $5HT_{1A}$ شده و می تواند اثر ضد پارکینسونی لوودوپا را بهبود بخشد.

***واژگان کلیدی:*** *لوودوپا، سرترالین، کاتالپسی، موش صحرائی*

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۱/۲/۲۰

## مقدمه

بیماری پارکینسون، دومین بیماری تحلیل برنده سیستم عصبی می باشد که می تواند افراد سالمند بالای ۵۵ سال را تحت تاثیر قرار دهد(۲۰). این بیماری با تخریب نورون‌های دوپامینی که از جسم سیاه به طرف جسم مخطط کشیده شده و مسیر نیگرو استریاتال را تشکیل می دهند، بوجود می‌آید (۱۱). در حقیقت در این بیماری با از بین رفتن حدود۷۰-۵۰ درصد از نورونهای ناحیه جسم سیاه (۲۰) و کاهش چشمگیر میزان دوپامین استریاتالی (۱۱)، طیف وسیعی از اختلالات حرکتی به صورت لرزش، سفتی عضلانی و برادی کینزیا ظهور می یابند(۱۸).هرچند که تخریب سیستم دوپامینی نیگرواستریاتال، نقش اساسی را در این بیماری ایفا می کند ولی دخالت سایر سیستم های نورو ترنسمیتری مانند سیستم کولینرژیک، نورآدرنرژیک و سروتونرژیک هم در این بیماری رد نمی شوند (۱). از میان سیستم های مذکورسیستم سروتونرژیک به دنبال بروز بیماری پارکینسون، دچار تغییراتی می شود (۳و۲۱). بطوریکه بعد از تخریب نورونهای دوپامینی، نورونهای سروتونینی تزاید یافته (۹) و تعداد گیرنده های سروتونینی هم افزایش می یابد (۸و۱۰) و به این ترتیب این نورون ها می توانند بعضی از عملکردهای سیستم دوپامینی را برعهده بگیرند (۱۱). در حال حاضر پیش ساز دوپامین یعنی لوودوپا (L-dopa)، به عنوان اصلی ترین داروی ضد پارکینسون به کار می رود ولی با مصرف طولانی مدت آن علائم بیماری پارکینسون دوباره عود می نمایند و اختلالات ناشی از مصرف مزمن این دارو به صورت پدیده خاموشی اثر لوودوپا(wearing off) و دیسکینزیا(dyskinesia) ظاهر می‌شوند(۱۲). بنابراین دستیابی به یک رهیافت درمانی مناسب که بتواند به طور ایمن و مـداوم در

۱*- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند، مرند، ایران
rad.pharma@gmail.com
۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب (**NSRC**)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳- گروه کودکان، بیمارستان کودکان ، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
٤- شرکت داروسازی راموفارمین، تهران، ایران

بیماران پارکینسونی به خدمت گرفته شود، از اهمیت بسزائی برخوردار می باشد. مطالعات نشان می دهد که در تنظیم فعالیت های حرکتی، سیستم سروتونرژیک نقشی اساسی داردو این امر از طریق گیرنده های $5HT_{1A}$ سروتونینی که در عقده های قاعده ای وجود دارند، واسطه گری می شود (٦). در شرایط عادی با تجویز لوودوپا،تمام فرآیندهای تبدیل آن به دوپامین، ذخیره سازی و آزاد شدن دوپامین به کمک نورونهای دوپامینی انجام می گیرد (٢و٥). بعد از تخریب سیستم دوپامینی،نورونهای سروتونینی با دارا بودن آنزیم آروماتیک آمینواسید دکربوکسیلاز (AADC) و ناقل وزیکولی مونوآمینی تیپ ٢ (VAMT2) که ازاجزای اساسی برای تبدیل و ذخیره سازی دوپامین محسوب می شوند، می توانند از لوودوپای تجویز شده، دوپامین سنتز کرده و آن را در داخل وزیکول‌های سیناپسی به همراه سروتونین ذخیره کنند(١١).از آنجائی که دوپامین ساخته شده توسط نورونهای سروتونینی به همراه سروتونین در وزیکول های مشترکی ذخیره می گردد، بنابراین به عنوان یک نوروترنسمیتر کاذب شناخته می شود (٤). با وجود قابلیت مذکور در نورونهای سروتونینی، این نورونها فاقد ساز و کارهای لازم برای تنظیم آزاد سازی دوپامین با الگوی فیزیولوژیک بوده و بنابراین گیرنده های دوپامینی با مقادیر نوسانی از دوپامین مواجه می شوند(١١)، که این امر می تواند منجر به بروز نوسانات حرکتی در طی درمان طولانی مدت با لوودوپا شود(١٢). شواهد موجود حاکی از ان است که تحریک گیرنده های $5HT_{1A}$ می تواند اثر تنظیمی بر آزادسازی دوپامین به ناحیه جسم مخطط داشته باشد(١) و از طرفی تحقیقات اخیر نشان می دهد که فعال سازی این گیرنده ها می تواند دارای آثار ضد پارکینسونی در مدلهای حیوانی شود (١٤و١٥). علاوه براین مطالعات اخیر ما نشان داده است که داروهائی مانند بوسپیرون و 8-OHDAPT (آگونیست اختصاصی گیرنده $5HT_{1A}$) می توانند اثر ضدپارکینسونی لوودوپا را در مدل تجربی این بیماری بهبود بخشند (١١و١٢). از آنجائی که تا به حال مطالعه ای در مورد اثر بهبود دهنده سرترالین بر روی کارکرد درمانی لوودوپا در پارکینسونیسم تجربی ناشی از ٦-هیدروکسی دوپامین در موشهای صحرائی انجام نگرفته است، بنابراین در مطالعه حاضر این امر مورد بررسی قرار گرفته است.

## مواد و روش کار

### ١-حیوانات

در مطالعه حاضر از موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ٢٢٠-١٨٠ گرم استفاده شد. این حیوانات به طور تصادفی به گروههای ٨ تائی تقیسم شده و هر ٤ حیوان در داخل یک قفس در دمای٢٥ درجه سانتیگراد و سیکل روشنائی- تاریکی ١٢ ساعته و در رطوبت مناسب در قفس های استاندارد پلی پروپیلنی نگهداری شدند. در تمام مدت نگهداری حیوانات دسترسی آزاد به غذا داشتند. برای انجام مطالعات رفتاری حیوانات ٢٤ ساعت قبل به آزمایشگاه منتقل می‌شدند و بعد از سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه، آزمون های رفتاری بر روی آنها انجام می‌گرفت.

### ٢-مواد شیمیائی

تمام داروها شامل ٦-هیدروکسی دوپامین، سرترالین، دزی پرامین و NAN-1901-(2-methyoxyphenyl)-4-[4-(2-phthalamido) butyl] piperazine hydrobromide از شرکت سیگما خریداری شدند. لوودوپا و کاربی دوپا از شرکت داروسازی راموفارمین (Ramopharmin Co) به صورت هدیه دریافت شد. تمام محلول های مورد نیاز در روز انجام آزمایش به صورت تازه و با حل کردن در سالین نرمال تهیه می شدند.

### ٣- ایجاد ضایعه در ناحیه جسم سیاه

به منظور ایجاد ضایعه یکطرفی در ناحیه جسم سیاه و مدل سازی بیماری پارکینسون بر روی موش های صحرائی، تزریق ٦- هیدروکسی دوپامین به داخل ناحیه جسم سیاه انجام می گیرد. به این منظور ابتدا حیوان توسط مخلوطی از کتامین(Anesket- PiSA-Spain) و زایلازین (Uniwise- china)

به ترتیب با دوز ۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن و ۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن بی هوش شد. بعد از بی هوشی عمیق، سر حیوان در فریم دستگاه استروتاکسی (Stoelting-USA) ثابت شد. سپس پوست محدوده خط وسط جمجمه با اتانول ۷۰ درجه اسکراپ شده و موهای آن ناحیه تراشیده شد، با برش دادن پوست،جمجمه حیوان نمایان گردید. با استفاده از اطلس پاکسینوس واتسون (١٦) محل جسم سیاه بامختصات زیر نسبت به نقطه برگما تعیین شد. (7/7- : DVو 2/1- : ML،5 mm - :AP). سپس با استفاده از یک دریل دندانپزشکی، یک سوراخ به قطر۰/۷ میلیمتر در ناحیه مذکور ایجاد شد. به دنبال این عمل یک کانول استریل به عنوان کانول راهنما در این محل قرار داده شد و ٦-هیدروکسی دوپامین به میزان ۸ میکرو گرم به ازای هر حیوان در۲میکرو لیتر نرمال سالین و به همراه ۰/۰۲ درصد اسید آسکوربیک به کمک یک پمپ انفوزیون(Harvard-USA) با سرعت ۰/۳ میکرولیتر در دقیقه به این ناحیه تجویز شد.با توجه با اینکه ٦-هیدروکسی دوپامین می تواند نورون های نورآدرنالینی را هم تحت تاثیر قرار دهد، بنابراین برای جلوگیری از تخریب این نورون ها نیم ساعت قبل از تجویز ٦-هیدروکسی دوپامین، دزی پرامین با دوز ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن از راه داخل صفاقی تزریق شد(۱۱).با اتمام عمل تزریق، پوست ناحیه بخیه زده شد و حیوانات به مدت ۳ هفته در دوره ریکاوری قرار گرفتند. بعد از طی این مدت حیواناتی که کاتالپسی مشخصی را در آزمون میله نشان دادند (۱۷)، به عنوان حیوانات پارکینسونی تلقی شده و برای انجام آزمایشات بعدی به گروههای ۸ تائی تقسیم شدند. این گروه از حیوانات به مدت ۲۰ روز و هر روز در دو نوبت، با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن لوودوپا را به همراه کاربی دوپا (دوز ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) از راه داخل صفاقی دریافت کردند. همچنین در روز ۲۱ به همراه رژیم مذکور، دوزهای مختلف سرترالین و یاNAN-190 به این حیوانات تزریق شد.

**٤- گروه‌های درمانی**

**گروه دریافت کننده لوودوپا- کاربی دوپا:** تجویز لوودوپا (۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و کاربی دوپا (۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی دوبار در روز در موش‌های صحرائی پارکینسونی شده انجام گرفت و در روز های ۵، ۱۰،۱۵و ۲۰ تأثیر این داروها بر کاتالپسی بررسی شد(۱۱و۱۲).

**گروه دریافت کننده سرترالین:** تجویز ۳ دوز مختلف سرترالین (۰/۵، ۱، ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز ۲۱ به همراه لوودوپا- کاربی دوپا در موشهای صحرائی پارکینسونی انجام شد(۱).

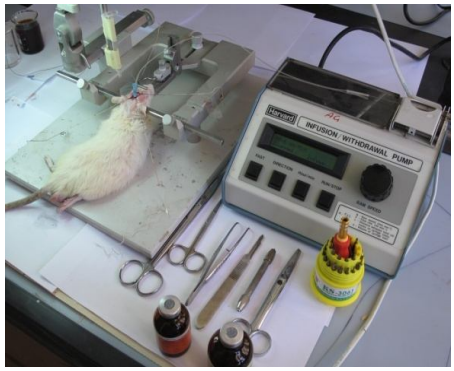
**گروه دریافت کننده سرترالین بهمراه NAN-190:** در روز ۲۱، تجویز NAN-190 (۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن)به موش های پارکینسونی پیش درمانی شده با سرترالین(۲ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن) انجام شد(۱۱،۱و۱۵).

**۵- آزمون رفتاری**

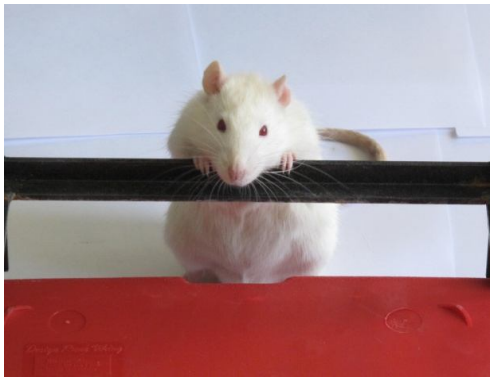
برای بررسی کاتالپسی ازآزمون میله استفاده می شود(۱۷). وسیله مورد استفاده در این آزمون، یک بارفیکس چوبی بوده که با ارتفاع ۹ سانتیمتری از سکوی تحتانی آن قرار می گیرد. قطر میله بارفیکس ۰/۹ سانتی متر می باشدکه برای انجام آزمایش، حیوان بر روی سکو قرار داده می‌شود و دو دست آن به آرامی بر روی میله بارفیکس قرار می گیرد. مدت زمانی که حیوان در این وضعیت قرار می‌گیرد، ثبت شده و به عنوان زمان آزمون میله یا زمان کاتالپسی در نظر گرفته می شود. زمان قطع آزمایش ، موقعی خواهد بودکه حیوان یکی و یا هر دو دست خود را از روی میله بردارد و یا اینکه سر خود را به طور جستجوگرایانه حرکت دهد. در این آزمایش، زمان ۱۸۰ ثانیه به عنوان زمان قطع آزمایش (Cut off time) در نظر گرفته شده بود.

### ٦- روش آماری

نتایج به صورت Mean±SEM بیان شده است. برای مقایسه تفاوت بین میانگین داده ها از آزمون ANOVA استفاده شد و در صورت وجود اختلاف معنی دار از پس آزمون Tukey استفاده شد. در تمام آزمون های آماری $P<0.05$ معنی دار در نظر گرفته شدند.




نگاره ۱- انجام عملیات استروئوتاکسی به منظور تجویز ٦- هیدروکسی دوپامین به ناحیه جسم سیاه



نگاره ۲- انجام آزمون میله در موش صحرائی به منظور ارزیابی کاتالپسی

## نتایج

### تأثیر٦-هیدروکسی دوپامین در ایجاد کاتالپسی

کاتالپسی با استفاده از آزمون میله در۳ گروه ۸ تائی ازحیوانات، یعنی گروه دریافت کننده نرمال سالین (۰/۱ میلی‌لیتر به ازای هرکیلوگرم وزن بدن)(۷/.±۱۸ ثانیه)، گروه Sham جراحی (تمام مراحل جراحی بر روی این گروه انجام شد ولی تزریق دارو صورت نگرفت و محل برش بخیه زده شد)(۱/۵±۱۹ثانیه) و گروه دریافت کننده ٦-هیدروکسی دوپامین مورد بررسی قرار گرفت. همانطوریکه در شکل دیده می‌شود، ٦- هیدروکسی دوپامین در دوز مورد نظر توانست ایجاد کاتالپسی کند (٦±۱۱۵ ثانیه)، به طوریکه از نظر آماری زمان آزمون‌های مورد نظر تفاوت معنی‌داری را در این گروه از حیوانات در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده سالین و Sham نشان داد ($P<0.001$) (نمودار۱).

### تأثیر تجویز لوودوپا و کاربی دوپا بر کاتالپسی ناشی از ٦-هیدروکسی دوپامین

نتایج نشان داد که این رژیم فقط در روز های ۵(۲±٤۵ ثانیه)، ۱۰(٤/٦±۵۰ثانیه)و ۱۵(۳/۷±۵۸ثانیه) توانست اختلاف معنی داری را با گروه دریافت کننده ٦-هیدروکسی دوپامین ایجاد کند($P<0.001$) و در روز۲۰با کاهش کارآئی این رژیم، کاتالپسی در گروه دریافت کننده این داروها دوباره مشاهده گردید(۸±۱۰۲ثانیه) ولذا اختلاف معنی داری با این گروه و گروه دریافت کننده ٦-هیدروکسی دوپامین در این روز مشاهده نشد (نمودار۲).

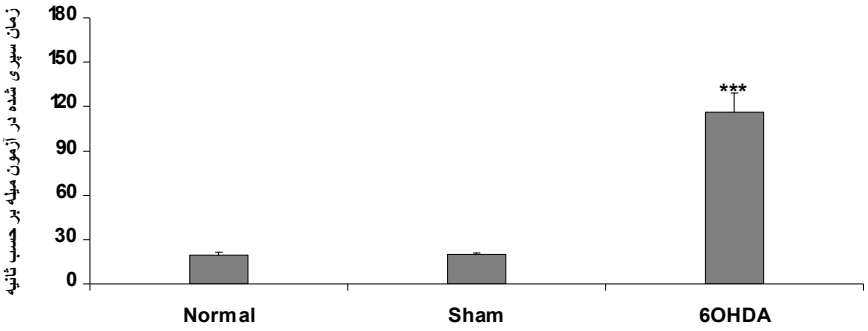
### تأثیر تجویز دوزهای مختلف سرترالین بر بهبود کارآئی لوودوپا

نتایج تجویز ۳ دوز مختلف سرترالین در روز ۲۱ به همراه لوودوپا در موش‌های صحرائی پارکینسونی، نشان داد که سرترالین فقط با دوز ۲ میلی گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن (٤/۵±٦۲ ثانیه) قادر است تا تأثیر آنتی کاتالپتیک لوودوپا را بهبود بخشد، به طوریکه در این روز به دنبال تجویز سرترالین با دوز ۲ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، زمان آزمون میله، در مقایسه با موش های صحرائی پارکینسونی دریافت کننده رژیم لوودوپا به صورت معنی‌داری کاهش پیدا کرد ($P<0.001$ ) (نمودار۳).

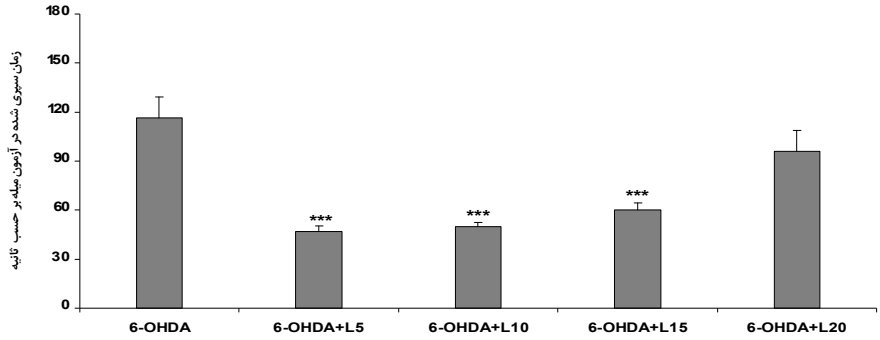
### تأثیر تجویز دوز موثر سرترالین و لوودوپا به همراه NAN-190 بر کاتالپسی

در روز ۲۱، تجویز NAN-190 به عنوان آنتاگونیست گیرنده $5HT_{1A}$ موجب شد تا اثر بهبود دهنده سرترالین (۲ میلی گرم

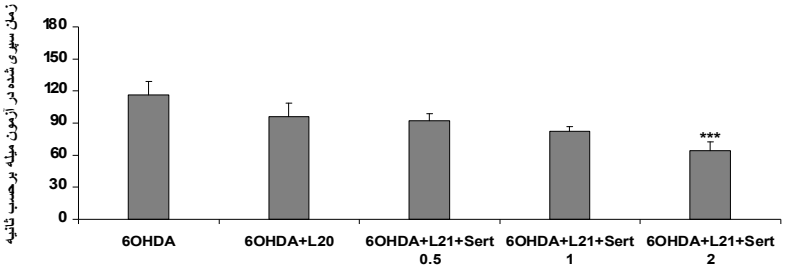
به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بر روی لوودوپا (۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) از بین برود(۷±۱۰۸ ثانیه). بطوریکه مقایسه این گروه با گروهی که در روز ۲۱سرترالین و لوودوپا را با دوزهای مذکور دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری نشان داد ($p<0.001$ ) (نمودار ٤).



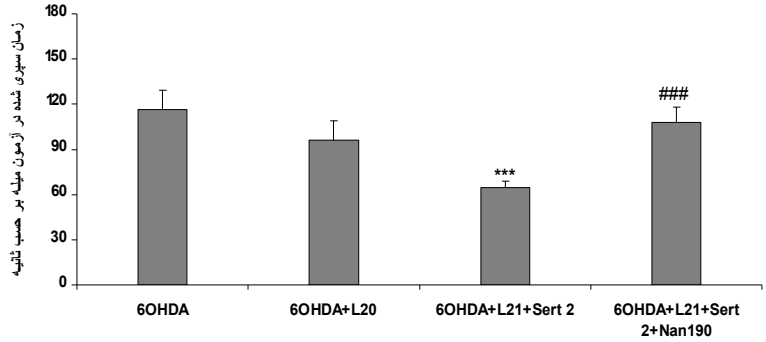

نمودار ۱ـ تأثیر ٦- هیدروکسی دوپامین (8µg/rat) بر اختلالات حرکتی در آزمون میله، داده‌ها بشکل Mean ± SEM نشان داده شده‌اند. n=8 حیوان در هر گروه، $P< 0.001^{***}$ در مقایسه با گروه سالین و شم جراحی.
6OHDA: ٦-هیدروکسی دوپامین




نمودار ۲ـ تأثیر لوودوپا بهمراه کاربی دوپا بر اختلالات حرکتی در آزمون بار تست،داده‌ها بشکل Mean ± SEM نشان داده شده‌اند.n=8-حیوان در هر گروه. $P< 0.001^{***}$ در مقایسه با گروه سالین و شم جراحی
L5 ، L10 ، L15 و L20 نشانگر تجویز لوودوپا (L-dopa) به ترتیب در روزهای پنجم ،دهم، پانزدهم و بیستم می‌باشد.




نمودار ۳ـ تأثیر دوزهای مختلف سرترالین (۰/۵، ۱، ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز بیست و یک براثردرمانی لوودوپا در آزمون میله.
داده‌ها به شکل Mean ± SEM نشان داده شده‌اند. n=8 حیوان در هر گروه. $P<0.001^{***}$ در مقایسه با گروه 6OHDA+L20.
Sert، نشانگر تجویز سرترالین با سه دوز مختلف می‌باشد.




نمودار٤ـ اثر مصرف همزمان NAN190 (۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) وبوسپیرون (۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بر اثر درمانی توام بوسپیرون و لوودوپادر آزمون بارتست. داده به شکل Mean ± SEM نشان داده شده‌اند. n=8

$P<0.001^{***}$ در مقایسه با 6OHDA+L20

$P< 0.001^{###}$ در مقایسه با 6OHDA+L21+ Sert2

## بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که در موش‌های صحرائی پارکینسونی شده با ٦- هیدروکسی دوپامین، سرترالین می تواند کارآئی درمانی لوودوپا را بهبود بخشد. در حال حاضر در جوندگان مدل های مختلفی برای ایجاد مدل تجربی بیماری پارکینسون وجود دارد. به طور کلی استفاده از سمومی مانند ٦-هیدروکسی دوپامین (6OHDA)، متیل فنیل تترا هیدروپیریدین (MPTP)، پاراکوآت (Paraquat) و مانب (Maneb) در این حیوانات برای مدل سازی تجربی بیماری پارکینسون به کار می رود (۱۳). از میان سموم مذکور تزریق داخل جسم سیاه (Intranigral) ٦-هیدروکسی دوپامین در موش های صحرائی، به عنوان یکی از متداول ترین روشهای القای پارکینسونیسم تجربی به شمار می رود(۲۰). تزریق این سم به ناحیه مذکور می تواند منجر به تخریب نورونهای دوپامینی شود و لذا هم به عنوان مدل مناسبی جهت بررسی مکانیسم های دخیل در بیماری پارکینسون و هم برای مطالعه عوارض مصرف طولانی مدت لوودوپا محسوب می شود(۱۵و۱۱). در مطالعه حاضر تزریق ٦-هیدروکسی دوپامین با دوز ۸ میکروگرم به ازای هر حیوان، به داخل جسم سیاه توانست کاتالپسی شدیدی را در حیوانات ایجاد کند. این یافته با مطالعات قبلی انجام یافته مطابقت می کند (۱۲و۱۱). برای ارزیابی کاتالپسی از آزمون میله (Bartest) استفاده شد. این آزمون به عنوان یک آزمون استانداردبوده و برای بررسی کاتالپسی که شاخصی برای حالت عدم تحرک (Immobility) در حیوانات پارکینسونی می باشد، به کار می رود (۱۱).در حال حاضر این آزمون یکی از آزمون های پذیرفته شده برای مطالعه داروهائی است که احتمال داده می شود که بتوانند آثار ضد پارکینسونی داشته باشند(۱۵و۱٤). در این مطالعه ارزیابی کاتالپسی در روزهای ۵، ۱۰ ، ۱۵و ۲۰ بعد از تجویز رژیم لوودوپا نشان داد که تجویز لوودوپا با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، قادر است تا کاتالپسی حیوان را فقط تا روز پانزدهم به صورت معنی داری کاهش دهد و این اثر در روز بیستم بعد از تجویز از میان رفت. این امر می تواند ناشی از حساسیت رفتاری یا نوسانات حرکتی به دلیل تجویز مزمن لوودوپا باشد (۱۱). به نظر می رسد که در بیماران پارکینسونی، تغییرات عصبی که در نورونهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک رخ می دهند می توانند زمینه ساز بروز نوسانات حرکتی مانند پدیده خاموشی اثر و دیسکینزیای ناشی از لوودوپا باشند(۲۲). همچنین مطالعه حاضر نشان دادکه تجویز توام سرترالین و لوودوپا می تواند موجب احیای اثر ضد پارکینسونی لوودوپا شود، به طوریکه تجویز سرترالین به همراه

لوودوپا در روز بیست ویکم بعد از تجویز رژیم لودوپا توانست زمان کاتالپسی را در آزمون میله به طور معنی داری کاهش دهد. مطالعات نشان می‌دهد که فعایت نرمال حرکتی، وابستگی زیادی به سیستم سروتونینی دارد و این سیستم می تواند از طریق گیرنده‌های $5HT_{1A}$ که در ناحیه عقده های قاعده ای و سجاف پشتی (dorsal raphe) قرار دارند، فعالیت‌های خود را تنظیم نماید(۱۱). در مراحل پیشرفته بیماری پارکینسون، تبدیل لوودوپا به دوپامین در داخل نورون‌های سروتونینی انجام گرفته و این نورونها کنترل کافی بر میزان دوپامین آزاد شده را ندارند (۸). مطالعات نشان می دهد که تحریک گیرنده های $5HT_{1A}$ می‌تواند موجب تنظیم آزادسازی دوپامین از نورونهای سروتونینی به ناحیه استریاتوم شود (۷و٦) که این امر موجب افزایش طول اثر دوپامین در حیوانات پارکینسونی می‌شود(۸). مطالعات انجام یافته نشان می دهد که تحریک این گیرنده‌ها فی نفسه، اثر ضد پارکینسونی داشته (١٤و١) و علاوه برآن می‌تواند اثر ضد پارکینسونی لوودوپا را هم بهبود بخشد (١٢و١١). با توجه به اینکه سرترالین به عنوان یک مهار کننده انتخابی باز برداشت سروتونین (SSRIs) می‌باشد، بنابراین می‌تواند موجب افزایش میزان سروتونین در شکاف سیناپسی شود و به این ترتیب طیف وسیعی از گیرنده های سروتونینی را تحریک کند (۱۷). بنابراین تعیین اینکه در روند مذکور، تحریک کدامیک از گیرنده‌های سروتونینی می تواند موجب بهبود عملکرد لوودوپا شود، دارای اهمیت بود. بنابراین در این مطالعه NAN-190 به عنوان آنتاگونیست گیرنده $5HT_{1A}$به همراه سرترالین و رژیم لوودوپا در روز بیست ویکم بعد از تجویز لوودوپا، تجویز شد و این امر موجب از میان رفتن اثر بهبود دهنده سرترالین بر عملکرد آنتی کاتالپتیک لوودوپا گردید. با توجه به نتایج بدست آمده می‌توان چنین برداشت نمود که احتمالا تحریک گیرنده $5HT_{1A}$ موجب بهبود کارآیی لوودوپا می شود و شاید بتوان نقش سایر گیرنده های سروتونینی را در اثر مذکور رد کرد.

بروز افسردگی و اضطراب هم در میان بیماران پارکینسونی شایع بوده و می‌تواند کیفیت زندگی این افراد را تحت تاثیر قرار دهد(۱). به طوریکه در حدود ٤٠ درصد از بیماران پارکینسونی با این مشکل مواجه می‌باشند. (۱۵) از آنجائی که امروزه استفاده از روش‌های درمانی توام (adjuvant therapy) اهمیت بالائی را در رابطه با درمان بیماری پارکینسون پیدا کرده است (۱) و داروهای مهار کننده انتخابی بازبرداشت سروتونین هم برای درمان افسردگی در این بیماران به کار می‌روند، بنابراین به نظر می‌رسد که مصرف سرترالین به همراه داروهای متداول ضد پارکینسون، ضمن افزایش اثربخشی این داروها بتواند افسردگی و اضطراب را هم در این بیماران بهبود بخشد.

نتیجه این مطالعه نشان داد که سرترالین می تواند اثر بخشی لوودوپا در درمان کاتالپسی در مدل موش صحرائی را بهبود ببخشد. این اثر از طریق گیرنده $5HT_{1A}$ اعمال می شود. در این رابطه پیشنهاد می‌شود تا مطالعات بیشتری در مورد عملکرد این گیرنده‌ها در بیماری پارکینسون انجام گیرد.

## فهرست منابع


۱- نائبی، ع.، ریحانی، س.، محمودی، ج.، ثمینی م. (۱۳۸۹).: اثر فلوکستین براختلالات حرکتی ناشی ازتزریق داخل نایگرال ٦- هیدروکسی دوپامین درموش صحرائی، مجله علوم دارویی، ۱٦(۱):٥٦-٤٧.

2. Ba, M., Kong, M., Ma, G., Yang, H., Lu, G., Chen, S., Liu, Z. (2007): Cellular and behavioral effects of 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DAPT in a rat model of levodopa-induced motor complication. Brain Res. 1127(1): 177-184.
3. Brown. P., Gerfen, C.R. (2006): Plasticity within striatal direct pathway neurons after neonatal dopamine depletion is mediated through a novel functional coupling of serotonin 5-HT2 receptors to the ERK 1/2 map kinase pathway. J.Com. Neurol. 498(3): 415–430.
4. Carlsson, T., Carta, M., Winkler, C., Björklund, A., Kirik, D. (2007): Serotonin neuron transplants exacerbate L-DOPA indueddyskinesias in a rat model of Parkinson's disease. J. Neurosci 27(30): 8011–8022.

5. Carta, M., Carlsson, T., Muñoz, A., Kirik, D., Björklund, A. (2008): Involvement of the serotonin system in L-dopa-induceddyskinesias. Parkinsonism RelatDisord. 14(2): 154-158.
6. Di Matteo, V., Pierucci, M., Esposito, E., Crescimanno, G., Benigno, A., Di Giovanni, G. (2008): Serotonin modulation ofthe basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders. Prog Brain Res. 172: 423–463.
7. Dupre, K.B., Eskow, K.L., Barnum, C.J., Bishop, C. (2008): Striatal 5-HT1A receptor stimulation reduces D1 receptor-induced dyskinesia and improves movement in the hemiparkinsonian. Neuropharmacology. 55(8): 1321-1328.
8. Eskow, K.L., Gupta, V., Alam, S., Park, J.Y., Bishop, C. (2007): The partial 5-HT1A agonist buspirone reduces the expression and development of L-DOPA-induced dyskinesia in rats and improves. L-DOPA efficacy.PharmacolBiochemBehav. 87(3): 306–314.
9. Kannari K, Shen H, Arai A, Tomiyama M, Baba M (2006): reuptake of L-DOPA-derived extra cellular dopamine in the striatum with dopaminergic denervation via serotonin transporters. NeurosciLett. 402(1-2):62–65.
10. Maeda, T., Kannari, K., Huo, S., Arai, A., Tomiyama, M., Matsunaga, M., Suda, T. (2003): Increase of the striatal serotonergic fibers after nigrostriatal dopaminergic denervation in adult rats. IntCongr Ser. 1251(5):211–215.
11. Mahmoudi, J., Nayebi, A. M., Samini, M., Reyhani-Rad, S., Babapour, V. (2011): Buspirone improves the anti-cataleptic effect of levodopa in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. Pharm rep 63(4):908-914.
12. Mahmoudi, J., MohajjelNayebi, A., Samini, M., Reyhani-Rad, S., Babapour, V. (2011): 5-HT1A receptor activation improves anti-cataleptic effects of levodopa in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 19(5): 338-343.
13. Meredith, G.E., Sonsalla, P.K., Chesselet, M.F, (2008): Animal models of Parkinson's disease progression. Acta Neuropathol. 115(4):385-398.
14. MohajjelNayebi, A., Sheidaei, H. (2010): Buspirone improves haloperidol-induced Parkinson disease in mice through 5-$HT_{1A}$ receptors. DARU. 18(1): 41-45.
15.Nayebi, A.M., Rad, S.R., Saberian, M., Azimzadeh, S., Samini, M. (2010): Buspirone improves 6-hydroxydopamine- induced catalepsy through stimulation of 5-HT1A receptors in rats. Pharmacol Rep. 62(2): 258-264.
16. Paxinos, G., Watson, C. (1982): The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic press, Sydney.
17. Pires, J.G., Bonikovski, V., Futuro-Neto, H.A. (2005): Acute effects of selective serotonin reuptake inhibitors on neuroleptic-induced catalepsy in mice. Braz J Med Biol Res. 38(12): 1867-1872.
18. Reyhani-Rad, S., Nayebi, A.M., Mahmoudi, J., Samini, M. (2011): Intraventralpallidum injection of 6-OH dopamine induces motor deficit, a novel model of cataleptic rat. Australian Journal of Basic and Applied Sciences 5(6):109-112.
19. Sharma, N., Rana, A.C., Bafan, P. (2011): Effect of aqueous extract of cynodondactylon on reserpine induced catalepsy. Int J Pharm Pharm Sci. 3(4): 424-426.
20. Schober, A. (2004): Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. Cell Tissue Res 318(1):215-24.
21. Scholtissen, B., Verhey, F.R.J., Steinbusch, H.W.M., Leentjens, A.F.G. (2006): Serotonergic mechanisms in parkinson's disease: opposing results from preclinical and clinical data. J. Neural Transm. 113(1): 59–73.
22. Tomiyama., M., Kimura, T., Maeda, Y., Kannari, K., Matsunaga, M., Baba, M.(2005): A serotonin 5HT1A receptor agonist prevents behavioral sensitization to L-DOPA in rodent model of Parkinson's disease. Neurosci. Res. 52(2): 185-194.